PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61K 31/165, 31/41, 38/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/01380**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Januar 2000 (13.01.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01100

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. April 1999 (09.04.99)

(30) Prioritätsdaten:
10/186234 1. Juli 1998 (01.07.98) JP

(71) Anmelder: A. NATTERMANN & CIE. GMBH [DE/DE]; Nattermannallee 1, D-50829 Köln (DE).

(72) Erfinder: TANAKA, Zyunji; RD Center Daiichi Seiyaku Co. Ltd., 16-13, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630 (JP).

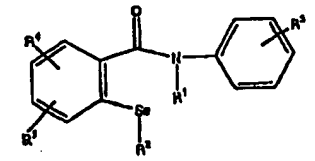
(74) Anwalt: BEINES, Ulrich; Berger Dorfstrasse 35, D-41189 Mönchengladbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

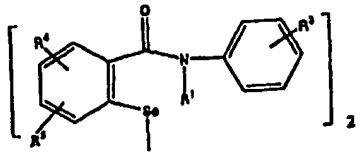
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: cyclo-oxygenase inhibitor

(54) Bezeichnung: CYCLOOXYGENASEINHIBITOR



(1)



(1')

(57) Abstract

The invention relates to a cyclo-oxygenase-2 inhibitor containing an active ingredient represented by the following formulas (1) and/or (1'), where R^1 is a hydrogen atom or a C_1-C_3 alkyl group; R^2 is a hydrogen atom, a hydroxyl group, an organic group suitable for binding within the molecule by its thioalcohol group; or R^1 and R^2 are linked such as to form a single bond; R^3 is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_1-C_3-alkyl group, a C_1-C_3-alkoxy group, a trifluoromethyl group or a nitro group; R^4 and R^5 can be identical or different and are a hydrogen atom, a halogen atom, a C_1-C_4-alkoxy group, a trifluoromethyl group; or R^4 and R^5 are linked together to form a methylenedioxy group or a salt or hydrate thereof.

(57) Zusammenfassung

Es wird ein Cyclooxygenase–2–Inhibitor mit einem Wirkstoff beschrieben, der durch die nachfolgenden Formeln (I) und/oder (I') wiedergegeben ist, wobei in den Formeln (I) bzw. (I') R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_1–C_3–Alkylgruppe; R^2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, eine organische Gruppe, die geeignet ist, durch ihre Thioalkoholgruppe innerhalb des Moleküls gebunden zu werden; oder R^1 und R^2 miteinander verbunden sind, um eine einzige Bindung auszubilden; R^3 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C_1–C_3–Alkylgruppe, eine C_1–C_3–Alkoxygruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine Nitrogruppe; R^4 und R^5, die identisch oder unterschiedlich sein können und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C_1–C_4–Alkoxygruppe, eine Trifluormethylgruppe; oder R^4 und R^5 untereinander unter Ausbildung einer Methylendioxygruppe, einem Salz oder einem Hydrat davon verbunden sind, bedeuten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Cyclooxygenaseinhibitor

Die vorliegende Erfindung betrifft einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor, wobei dieser Inhibitor die Synthese von Prostaglandin H und/oder I und/oder die Synthese der Folgemetaboliten Thromboxane verhindert und sowohl als Arzneimittel zur Behandlung als auch zur Verhinderung von ischämischen Erkrankungen, seniler Demenz, Krebs, Asthma, Arteriosklerose und verschiedenen entzündlichen Erkrankungen verwendet werden kann.

Cyclooxygenase (Prostaglandin-Endoperoxide-Synthase) ist ein Enzym, das in vivo die Synthese von Prostaglandin H2 aus ihrem Substrat Arachidonsäure katalysiert. Prostaglandin H2 ist physiologisch sehr aktiv. Aus Prostaglandin H2 werden Metaboliten des Prostaglandins D2, E2 und F2 und die Metaboliten der Thromboxane A2 und B2 hergestellt, wobei diese alle ebenfalls physiologisch sehr aktiv sind.

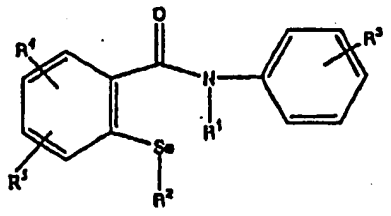
Folglich führt die Inhibition der Cyclooxygenase-Aktivität zu einer Verhinderung der Synthese von diesen Metaboliten. Von daher können die Prostaglandin H2-Inhibitoren nicht nur Prostaglandin H2 inhibieren sondern auch andere physiologisch sehr aktive Verbindungen, wie zum Beispiel Prostaglandin D2, E2 und F2 und Thromboxane A2 und B2.

Cyclooxygenase ist weiterhin im Zusammenhang mit Entzündungen bekannt. Für die Behandlung von derartigen Entzündungen wurden weithin verschiedene Cyclooxygenase-Inhibitoren verwendet, einschließlich Aspirin und Indomethacin. Jedoch zu dem Zeitpunkt, als diese Arzneimittel entdeckt wurden, war lediglich ein Typ von Cyclooxygenase bekannt, der allgegenwärtig im lebenden Körper anwesend ist.

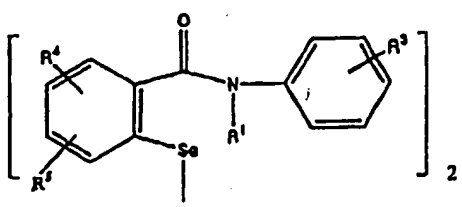
Ein weiterer Typ von Cyclooxygenase, nämlich der induzierbare Typ von Cyclooxygenase, wurde kürzlich entdeckt. Dieser induzierbare Typ von Cyclooxygenase wird durch viele Stimulanzien hervorgerufen und wird Cyclooxygenase-2 genannt, wobei der allgegenwärtige Typ nachfolgend als Cyclooxygenase-1 bezeichnet wird. Desweiteren wurde kürzlich erkannt, daß Cyclooxygenase-2 grundlegend bei ischämischen Erkrankungen, seniler Demenz, Krebs, Asthma, Arteriosklerose und verschiedenen entzündlichen Erkrankungen involviert ist. Aufgrund dieser Erkenntnisse wird erwogen, daß Cyclooxygenase-2-Inhibitoren potentiell sehr wirksame Arzneimittel zur Behandlung von derartigen Krankheiten darstellen (G. Cirino. Biochem. Pharmacol. 55:105-111, 1998).

Unter Berücksichtigung der vorstehenden Ausführungen liegt der vorliegenden Anmeldung die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die als Wirkstoff eine Verbindung umfaßt, die Cyclooxygenase-2 inhibiert und somit als ein exzellentes therapeutisches Arzneimittel zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen dient, die eine geringe Toxizität besitzt und die nur geringe Nebeneffekte so weit hervorruft, daß sie für den klinischen Gebrauch geeignet ist.

Demnach stellt die vorliegende Erfindung einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor zur Verfügung, der als Wirkstoff eine Verbindung, die nachfolgend durch die Formeln (1) oder (1') repräsentiert wird, aufweist.



(1)

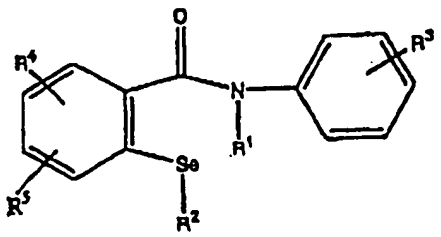


(1')

Hierbei bedeuten, daß
R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_3-Alkylgruppe;
R^2 ein Peptid oder Protein, das geeignet ist, durch die eigene Thioalkoholgruppe innerhalb des Moleküls gebunden zu werden, oder
R^1 und R^2 gemeinsam miteinander verbunden sind, um so eine einzige Bindung auszubilden;
R^3 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C_1-C_3-Alkylgruppe, eine C_1-C_3-Alkoxygruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine Nitrogruppe; und
jeweils R^4 und R^5, die gleich oder unterschiedlich sein können, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C_1-C_4-Alkoxygruppe, eine Trifluormethylgruppe oder
R^4 und R^5 miteinander verbunden sind und gemeinsam dann eine Methylendioxygruppe, ein Salz oder ein Hydrat hiervon, ausbilden.

Desweiteren betrifft die vorliegende Erfindung einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor, der als Wirkstoff 2-Phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2)-one, das nachfolgend auch als Komponente A bezeichnet wird, ein Salz oder ein Hydrat davon, aufweist.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor, der als Wirkstoff eine Verbindung umfaßt, die durch die nachfolgende Formel (2) wiedergegeben ist,



(2)

wobei in Formel (2) R^2 ein Peptid oder ein Protein, das geeignet ist, durch die eigene Thioalkoholgruppe innerhalb des Moleküls angebunden zu werden, bedeuten, und wobei R^1, R^3, R^4 und R^5 die gleiche Bedeutung besitzen, wie dies vorstehend erläutert ist, einschließlich eines Salzes oder eines Hydrates hiervon.

Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor, der als Wirkstoff S-(2-Phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-Albumin, das nachfolgend auch als Komponente B bezeichnet wird, ein Salz oder ein Hydrat hiervon enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft desweiteren ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Therapie und/oder Prophylaxe von solchen Erkrankungen, deren Ursache in einer Störung und/oder Beeinflussung der Cyclooxygenase-2-Inhibierung liegt, wobei zur Herstellung der Zubereitung als Wirkstoff ein Cyclooxygenase-2-Inhibitor verwendet wird, wie dieser vorstehend beschrieben und durch die allgemeinen Formeln charakterisiert ist.

Desweiteren betrifft die vorliegende Erfindung insbesondere ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Therapie und/oder Prophylaxe von ischämischen Erkrankungen, seniler Demenz, Krebs, Asthma, Arteriosklerose und/oder entzündlichen Erkrankungen, wobei zur Herstellung dieser Zubereitung als Wirkstoff ein Cyclooxygenase-2-Inhibitor der vorstehend genannten Art verwendet wird.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung deckt der Begriff Wirkstoff selbstverständlich nicht nur einen einzelnen Wirkstoff sondern auch eine Wirkstoffmischung ab, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung dann entsprechend verwendet wird.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Therapie und/oder Prophylaxe von solchen Erkrankungen, deren Ursache in einer Störung und/oder Beeinflussung der Cyclooxygenase-2-Inhibierung liegt, wobei eine pharmazeutische Zubereitung, die als Wirkstoff einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor der vorstehend beschriebenen Art aufweist, bei einem Erwachsenen in einer täglichen Dosis von 100 bis 2000 mg, bezogen auf den Wirkstoff, oral dargereicht wird.

Insbesondere wird eine solche Zubereitung bei einem Erwachsenen in einer täglichen Dosis oral dargereicht, so daß eine Wirkstoffkonzentration von 200 bis 1000 mg gegeben wird.

Wird das erfindungsgemäße Behandlungsverfahren zur Therapie und/oder Prophylaxe von solchen Erkrankungen, deren Ursache in einer Störung und/oder Beeinflussung der Cyclooxygenase-2-Inhibierung liegt, angewandt, so kann die pharmazeutische Zubereitung, die als Wirkstoff einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor der vorstehend genannten Art aufweist, bei einem Erwachsenen in einer täglichen Dosis zwischen 0,05 bis 1000 mg, bezogen auf den Wirkstoff, auch peroral dargereicht wird.

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Behandlungsverfahren zur Therapie und/oder Prophylaxe von ischämischen Erkrankungen, seniler Demenz, Krebs, Asthma, Arteriosklerose und/oder entzündlichen Erkrankungen angewendet.

Abhängig von der beim erfindungsgemäßen Behandlungsverfahren darzureichenden Wirkstoffkonzentration wird die erfindungsgemäße Zubereitung ein- bis dreimal täglich dargereicht.

Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend im Detail beschrieben.

Wie bereits zuvor ausgeführt ist, stellt die vorliegende Erfindung einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor zur Verfügung, der, als Wirkstoff, eine Verbindung der Formel (1) enthält. Substituenten für die Verbindung gemäß Formel (1) sind die folgenden:

R^1 ist ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_3-Alkylgruppe, wobei jedoch ein Wasserstoffatom bevorzugt ist.

R^2 ist ein Peptid oder ein Protein, das geeignet ist, durch seine eigene Thioalkoholgruppe innerhalb des Moleküls gebunden zu werden, oder R^1 und R^2 sind miteinander verbunden, um so eine einzige Bindung auszubilden.

R^3 ist ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C_1-C_3-Alkylgruppe, eine C_1-C_3-Alkoxygruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine Nitrogruppe, wobei hiervon das Wasserstoffatom bevorzugt ist.

Die vorliegende Erfindung stellt desweiteren einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor zur Verfügung, der als Wirkstoff eine Verbindung gemäß Formel (2) aufweist. Substituenten für die durch die allgemeine Formel (2) wiedergegebenen Verbindungen sind die folgenden:

R^2 in der vorstehend genannten Formel (2) bedeutet ein Peptid oder ein Protein, das geeignet ist, durch seine eigene Thioalkoholgruppe innerhalb des Moleküls gebunden zu werden. In bezug auf dieses Protein oder dieses Peptid kann jedes Protein oder Peptid verwendet werden insofern es physiologisch akzeptabel ist, jedoch werden Proteine, die im Serum anwesend sind, wie zum Beispiel insbesondere Albumin und Globulin, bevorzugt. Innerhalb dieser Serumproteine werden insbesondere die Albumine und von den Albuminen insbesondere das menschliche Albumin sehr bevorzugt.

Das Herstellungsverfahren der für die Verbindung A, die in der vorliegenden Erfindung verwendet ist, wurde bereits in der japanischen Patentpublikation (kokoku) No. 2-38591 (zum Beispiel japanische Patentoffenlegungsschrift) (kokai) Nr. 57-67568) offenbart. Das Herstellungsverfahren für die Verbindung B wurde in der offengelegten japanischen Patentanmeldung (kokai) Nr. 7-233056 offenbart.

Entsprechend der bekannten Formulierungstechniken kann die erfindungsgemäße Verbindung A in Form einer Tablette, Kapsel, eines Puders, eines Granulats, eines Sirups oder in Form einer Präparation für die Injektion zusammen mit Additiven, wie beispielsweise einem Trägermittel, einem Bindemittel, einem Zerfalls- bzw. Aufschlußmittel oder einem Lösungsvermittler, aufgemacht sein.

Spezielle Formulierungsbeispiele werden nachfolgend be-

schrieben.

Im Falle einer Tablette wird insbesondere die nachfolgende Formulierung verwendet:

	Tablette
Verbindung A	50 mg
Carboxymethylcellulose	25 mg
Stärke	5 mg
kristalline Cellulose	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
gesamt	122 mg

Die Verbindung A, wenn diese durch typische orale Darreichung oder parenterale Darreichung, so insbesondere als Injektion, angeboten wird, zeigt primäre pharmakologische Effekte. Im Falle der oralen Darreichung liegt die tägliche Dosis der chemischen Verbindung A bei Erwachsenen zwischen 100 und 2.000 mg, vorzugsweise zwischen 200 und 1.000 mg. Dieses Dosis kann abhängig von der Stärke der beim Patienten vorhandenen Symptome angepaßt werden.

Die 2-Phenylcarbamoyl-phenylselenyl-Derivate der vorliegenden Erfindung und deren physiologisch akzeptierbaren Salze werden oral oder parenteral dargereicht. Im Fall der peroralen Darreichung beträgt die Dosis für Erwachsene zwischen 0,05 und 1.000 mg/Tag.

Toxizität:

Bezüglich der Toxizität der Verbindungen A und B wurden deren LD_{50}-Werte durch Verwendung von Mäusen und Ratten bestimmt. Der LD_{50}-Wert von jeder Verbindung betrug bei einer oralen Darreichung für Mäuse nicht weniger als 6.810 (mg/kg) und lag bei 740 (mg/kg), wenn diese Verbindungen intraperitoneal dargereicht wurde. Im Falle der Ratten waren größere Dosen erforderlich, um einen LD_{50}-Wert zu erreichen. Diese Ergebnisse zeigen, daß das Sicherheitsniveau für die Darreichung derartiger Verbindungen sehr hoch liegt. Eine der Verbindungen,

nämlich S-(2-Phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-Albumin, wurde bezüglich der akuten Toxizität getestet. Die Verbindung wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und intravenös (5 g/kg) Mäusen dargereicht. Ihr LD_{50}-Wert war größer als 1 g/kg, wodurch das hohe Sicherheitsniveau bestätigt wurde.

akute Toxizität:

Vier männliche Ratten der Rasse Wistar mit einem Alter von acht Wochen wurden einem akuten Toxizitätstest unterworfen. S-(2-Phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-Albumin wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und intravenös (1 g/kg/3 ml) dargereicht. Hiernach wurden die Ratten für die nächsten 24 Stunden beobachtet. Innerhalb der Beobachtungsperiode konnte keine besondere Nebenwirkung festgestellt werden und alle Ratten überlebten gesund. Darüber hinaus konnten auch dann keine problematischen Nebenwirkungen beobachtet werden, wenn bei Mäusen als auch Ratten viel höhere Dosen dargereicht wurden.

Unter den zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen weist insbesondere S-(2-Phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-Albumin die am vielversprechendste Effektivität auf. Prostaglandin H2, synthetisiert mit Cyclooxygenase-2 und seinen Metaboliten, wie z.B. Prostaglandin D2, E2 und F2 und Thromboxan A2 und B2, werden in der Arachidonkastade unterhalb der Arachidonsäure angeordnet. Wie bereits vorstehend erwähnt, sind diese bei ischämischen Erkrankungen, seniler Demenz, Krebs, Asthma, Arteriosklerose und verschiedenen entzündlichen Erkrankungen involviert. Diese Krankheiten können mit S-(2-Phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-Derivate selbst sowie mit den physiologisch akzeptablen Salze hiervon behandelt werden, wobei bei ihrer Darreichung exzellente Ergebnisse erzielt werden. Die S-(2-Phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-Derivate der vorliegenden Erfindung umfassen sowohl die Verbindung A als auch die Verbindung B.

Durch die an sich bekannten Formulierungstechniken können die erfindungsgemäßen S-(2-Phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-Deri-

vate und deren physiologisch akzeptierbare Salze als Tablette, Kapsel, Puder, Granulat, Sirup oder als Präparation für die Injektion, zusammen mit Additiven, wie insbesondere einem Trägermittel, einem Bindemittel, einem Zerfalls- bzw. Aufschlußmittel oder einem Lösungsvermittler, dargereicht werden.

Die 2-Phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-one-Derivate und die 2-Phenylcarbamoyl-Phenylseleny-Derivate, die alle unter die vorliegende Erfindung fallen, wurden in vitro in bezug auf ihre Inhibierungseffekte bei Cyclooxygenase-2-Aktivitäten, die die Synthese von Prostaglandin H2 aus Arachidonsäure katalysieren, getestet. Die Ergebnisse zeigen deutlich erkennbare starke Inhibierungseffekte, die wesentlich stärker sind als von Indomethacin (vergleiche Tabelle 1).

Von daher sind die 2-Phenyl-1,2-Benzisoselenazol-3(2H)-one-Derivate und die 2-Phenylcarbamoyl-Phenylselenyl-Derivate, die alle in den Rahmen der vorliegenden Erfindung fallen, die vorzugsweise als Wirkstoff für Arzneimittel verwendeten Substanzen für die Behandlung der zuvor aufgeführten Erkrankungen, die insbesondere die Synthese von Prostaglandin H2 mit Cyclooxygenase 2 zur Folge haben.

Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend im Detail anhand von experimentellen Beispielen erläutert, wobei diese Beispiele nicht den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung einschränken sollen.

experimentelles Beispiel 1

Arachidonsäure wurde als Substrat im folgenden Beispiel verwendet. 10 µl von Arachidonsäure wurde in Methanol (10 mg/ml) gelöst und mit 5 µCi von C^{14}-markierter Arachidonsäure vermischt. Um ein trockenes Substrat zu erzielen, wurde das Lösungsmittel durch Einblasen von Stickstoff bei Raumtemperatur verdampft. Anschließend wurde das Substrat in 50 µl Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Hiernach wurden 10 ml auf 5 mM Tris-HCl-Puffer (pH 8), der 2 mM Phenol enthielt, zu der Substrat-

lösung hinzugeführt, wobei sich hieran eine Schallbehandlung zur vollständigen Lösung der Probe anschloß. Separat hierzu wurden Testverbindungen mit Endkonzentration von 0,1 bis 10 µM hergestellt. In diesem Experiment wurde ein menschliches Serum Albumin-Bindemittel (HAS-binding compound) im vorstehend genannten Puffer gelöst. Die anderen Verbindungen wurden ebenfalls mit DMSO gelöst. 5 µl von jeder Verbindungslösung wurden zu 5 µl der vorstehend beschriebenen Substratlösung hinzugefügt und anschließend vermischt. Die Proben wurden dann präinkubiert bei 35 °C für 10 min. Cyclooxygenase 2, erhalten von Schafplazenten, (Cayman Chem.) wurde getrennt davon mit der 10-fachen Menge des vorstehend genannten Puffers verdünnt, 20 µl der Enzymlösung wurde zu jeder der Proben hinzugefügt. Die Enzymreaktion wurde bei 35 °C während 30 Minuten ausgeführt und durch Hinzufügen von 0,5 ml eiskaltem Ethanol zu jeder Probe gestoppt. Hiernach wurden 2 ml einer 2 %igen Essigsäurelösung zu 0,9 ml einer jeden Probe hinzugefügt. Die Arachidonsäure und ihr Metabolit Prostaglandin H2 wurden dann mit 3 ml Ethylacetat extrahiert. Von jeder extrahierten Probe wurde eine 2,0 ml Teilmenge in ein neues Teströhrchen überführt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck von den überführten Proben abdestilliert und die Proben wurden im Vakuum getrocknet. Hiernach wurde jede getrocknete Probe in 100 µl Methanol gelöst und 5 µl wurden dann einer hochauflösenden Dünnschichtchromatographie unterworfen.

Arachidonsäure und ihr Metabolit Prostaglandin wurden während der Chromatographie mit einer Entwicklerlösung, bestehend aus Chloroform, Ethylacetat, Methanol, Essigsäure und Wasser im Verhältnis 70:30:8:1:0,5 (V:V), abgetrennt. Die Chromatographieplatte, zusammen mit einer C^{14}-Standardsubstanz, wurde einer Abbildungsplatte (Fuji-Film) ausgesetzt und hiernach mit einem Fuji-Film Bio-Image Analysierer BAS-2000 analysiert, um so ein Autoradiogramm zu erhalten. Durch Scannen der Flecken in bezug auf die Standardradioaktiven Proben wurde eine Standarddosis-Auswertekurve erzeugt. Hiernach wurde unter Verwendung der Standardkurve jeder eingescannte Wert von Arachidonsäure-Flecken und Prostaglandin H2-Flecken

in eine Konzentration von Strahlung transferiert.

Indomethacin wurde von Sigma zur Verfügung gestellt und PZ25 von Rhône-Poulenc Rorer.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

Cyclooxygenase-Inhibitor 2

Dosis der Verbindung (μM)	erzeugte Konzentration von Prostaglandin H2			
	Verbindung A	Verbindung B	PZ25	Indomethacin
1	91,8 ± 14,3	78,33 ± 10,58	n.b.	n.b.
3	78,6 ± 5,28	72,13 ± 4,53*	103,25 ± 9,29	95,55 ± 7,87
10	46,88 ± 6,49**	35,40 ± 1,49**	103,53 ± 11,2	99,45 ± 7,80
30	20,10 ± 1,95**	n.b.	93,9 ± 9,06	96,55 ± 0,63

n.b. = nicht bestimmt

Signifikanz Niveau der p-Wert: * $P<0,05$; ** $P<0,01$ (kalkuliert nach dem Williams-Wilcoxon-Test)

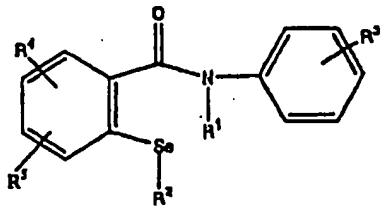
Verbindung A: 2-Phenyl-1,2-Benzisoselenazol-3(2H)-one

Verbindung B: S-(2-Phenylcarbamoyl-Phenylselenyl-Albumin

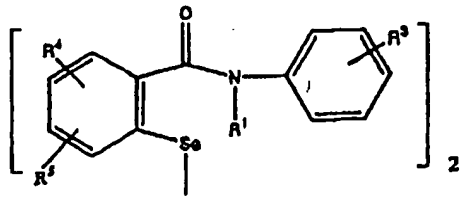
PZ25: 2-Phenyl-1,2-Benzisothiazol-3(2H)-one

Patentansprüche

1. Cyclooxygenase-2-Inhibitor mit einem Wirkstoff, der durch die nachfolgenden Formeln (1) und/oder (1') wiedergegeben ist,



(1)



(1')

, wobei in den Formeln (1) bzw. (1')

R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_3-Alkylgruppe;
R^2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, eine organische Gruppe, die geeignet ist, durch ihre Thioalkoholgruppe innerhalb des Moleküls gebunden zu werden; oder
R^1 und R^2 miteinander verbunden sind, um eine einzige Bindung auszubilden;
R^3 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C_1-C_3-Alkylgruppe, eine C_1-C_3-Alkoxygruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine Nitrogruppe;
R^4 und R^5, die identisch oder unterschiedlich sein können und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C_1-C_4-Alkoxygruppe, eine Trifluormethylgruppe; oder
R^4 und R^5 untereinander unter Ausbildung einer Methylendioxygruppe, einem Salz oder einem Hydrat davon verbunden sind,
bedeuten.

2. Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 ein Peptide, ein Protein oder ein Glykoprotein bedeuten und daß R^2 geeignet ist, durch seine Thioalkoholgruppe innerhalb des Moleküls gebunden zu werden.

3. Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 Albumin, eine Glutathiongruppe oder eine α-Aminosäuregruppe bedeutet, wobei R^2 geeignet ist, über eine Thioalkoholgruppe innerhalb des Moleküls gebunden zu werden.

4. Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Albumin ein menschliches Albumin ist.

5. Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff 2-Phenyl-1,2-Benzioselenazol-3(2H)-one, ein Salz oder ein Hydrat davon enthält.

6. Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es S-(2-Phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-Albumin, ein Salz oder ein Hydrat davon als Wirkstoff enthält.

7. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Therapie und/oder Prophylaxe von solchen Erkrankungen, deren Ursache in einer Störung und/oder Beeinflussung der Cyclooxygenase-2-Inhibierung liegt, wobei zur Herstellung der Zubereitung als Wirkstoff ein Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 6 verwendet wird.

8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Therapie und/oder Prophylaxe von ischämischen Erkrankungen, seniler Demenz, Krebs, Asthma, Arteriosklerose und/oder entzündlichen Erkrankungen, wobei zur Herstellung der Zubereitung als Wirkstoff ein Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 6 verwendet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Zubereitung als Wirkstoff eine Mischung von Cyclooxygenase-2-Inhibitoren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 verwendet wird.

10. Verfahren nach Anspruch 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Zubereitung neben dem Wirkstoff oder dem Wirkstoffgemisch noch Trägermittel, Bindemittel, Zerfalls- bzw. Aufschlußmittel und/oder Lösungsvermittler verwendet werden.

11. Verfahren nach Anspruch 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Tablette, Kapsel, Puder, Granulat, Sirup oder in Form einer flüssigen Präparation für die Injektion aufgemacht wird.

12. Verfahren zur Therapie und/oder Prophylaxe von solchen Erkrankungen, deren Ursache in einer Störung und/oder Beeinflussung der Cyclooxygenase-2-Inhibierung liegt, dadurch gekennzeichnet, daß eine pharmazeutische Zubereitung, die als Wirkstoff einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 6 aufweist, bei einem Erwachsenen in einer täglichen Dosis von 100 bis 2000 mg, bezogen auf den Wirkstoff, oral dargereicht wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung bei einem Erwachsenen in einer täglichen Dosis von 200 bis 1000 mg, bezogen auf den Wirkstoff, oral dargereicht wird.

14. Verfahren zur Therapie und/oder Prophylaxe von solchen Erkrankungen, deren Ursache in einer Störung und/oder Beeinflussung der Cyclooxygenase-2-Inhibierung liegt, dadurch gekennzeichnet, daß eine pharmazeutische Zubereitung, die als Wirkstoff einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 6 aufweist, bei einem Erwachsenen in einer täglichen Dosis zwischen 0,05 bis 1000 mg, bezogen auf den Wirkstoff, peroral dargereicht wird.

15. Verfahren zur Therapie und/oder Prophylaxe von ischämischen Erkrankungen, seniler Demenz, Krebs, Asthma, Arteriosklerose und/oder entzündlichen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß eine pharmazeutische Zubereitung, die als Wirkstoff einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 6 aufweist, bei einem Erwachsenen in einer täglichen Dosis von 100 bis 2000 mg, bezogen auf den Wirkstoff, oral dargereicht wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung bei einem Erwachsenen in einer täglichen Dosis von 200 bis 1000 mg, bezogen auf den Wirkstoff, oral dargereicht wird.

17. Verfahren zur Therapie und/oder Prophylaxe von ischämischen Erkrankungen, seniler Demenz, Krebs, Asthma, Arteriosklerose und/oder entzündlichen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß eine pharmazeutische Zubereitung, die als Wirkstoff einen Cyclooxygenase-2-Inhibitor nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 6 aufweist, bei einem Erwachsenen in einer täglichen Dosis zwischen 0,05 bis 1000 mg, bezogen auf den Wirkstoff, peroral dargereicht wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung in Form von Tabletten, Kapseln, Pudern, Granulaten, Sirups oder in Form einer flüssigen Präparation für die Injektion dargereicht wird.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein- bis dreimal täglich dargereicht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ernational Application No
PCT/DE 99/01100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/165 A61K31/41 A61K38/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 06 669 A (NATTERMANN A & CIE) 29 August 1996 (1996-08-29) the whole document ---	1-4,6-19
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US TANAKA, JUNJI ET AL: "Preparation of organoselenium compounds and lipoxygenase inhibitors containing them" retrieved from STN Database accession no. 124:21817 CA XP002122515 cited in the application abstract & JP 07 233056 A (DAIICHI SEIYAKU CO, JAPAN) 5 September 1995 (1995-09-05) --- -/--	1-4,6-19

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 November 1999	10/12/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Hoff, P

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ernational Application No
PCT/DE 99/01100

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 26968 A (NATTERMANN A & CIE ;AKASHI AKIRA (JP); UCHIDA YOSHIYUKI (JP)) 31 July 1997 (1997-07-31) the whole document	1-3,5, 7-19
X	WO 98 08511 A (NATTERMANN A & CIE) 5 March 1998 (1998-03-05) the whole document	1,5,7-19
X	DE 36 38 124 A (NATTERMANN A & CIE) 11 May 1988 (1988-05-11) the whole document	1,5,7-19
X	EP 0 044 971 A (NATTERMANN A & CIE) 3 February 1982 (1982-02-03) the whole document	1,5,7-19
X	EP 0 044 453 A (NATTERMANN A & CIE) 27 January 1982 (1982-01-27) cited in the application abstract page 4, line 8 -page 5, line 14; claims; examples	1,5,7-19
X	EP 0 165 534 A (NATTERMANN A & CIE) 27 December 1985 (1985-12-27) abstract page 1, line 26 -page 2, line 1; claims; examples	1-3,7-19
X	EP 0 198 277 A (NATTERMANN A & CIE) 22 October 1986 (1986-10-22) abstract page 3, column 1, line 1 -column 2, line 5; claims; examples	1,7-19
X	DE 30 27 074 A (NATTERMANN A & CIE) 18 February 1982 (1982-02-18) the whole document	1,7-19
X	TANAKA, MASAMI ET AL: "Lipid alterations in spontaneously hyperlipidemic rats (HLR): effect of ebselen on plasma cholesterol, triglycerides and lipoproteins" SEI MARIANNA IKA DAIGAKU ZASSHI (1994), 22(3), 261-8 ,1994, XP002122514 the whole document	1,5,7-19

-/--

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ernational Application No
PCT/DE 99/01100

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198927 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1989-195131 XP002122516 & JP 01 131113 A (DAIICHI SEIYAKU CO), 24 May 1989 (1989-05-24) abstract	1,5,7-19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198927 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1989-195132 XP002122517 & JP 01 131114 A (DAIICHI SEIYAKU CO), 24 May 1989 (1989-05-24) abstract	1,5,7-19
X	SHITASHIGE, MIKI ET AL: "Ebselen and sodium selenite, mimics of glutathione peroxidase, inhibit prostaglandin endoperoxide H synthase-2, but not prostaglandin endoperoxide H synthase-1." JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1997) VOL. 73, NO. SUPPL. 1, PP. 51P. MEETING INFO.: 70TH ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE PHARMACOLOGICAL SOCIETY CHIBA, JAPAN MARCH 22-25, 1997 , XP000852830	1,5
A	the whole document	7-19
X	SHITASHIGE M ET AL: "Different substrate utilization between prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2 in NIH3T3 fibroblasts." BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, (1998 JAN 5) 1389 (1) 57-66. , XP000852811	1,5
A	abstract page 63, right-hand column; figure 6	7-19
A	PRATTA, M. A. ET AL: "Effect of ebselen on IL-1-induced alterations in cartilage metabolism" INFLAMMATION RES. (1998), 47(3), 115-121 , 1998, XP000085928 page 119, left-hand column, paragraph 2; table 1	1-19

-/--

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ternational Application No
PCT/DE 99/01100

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KUHL P ET AL: "EBSELEN REDUCES THE FORMATION OF LTB IN HUMAN AND PORCINE LEUKOCYTES BY ISOMERISATION TO ITS 5S,12R-6-TRANS-ISOMER" PROSTAGLANDINS,US,BUTTERWORTH, STONEHAM, MA, vol. 31, no. 6, page 1029-1048 XP000654397 ISSN: 0090-6980 the whole document ---	1-19

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE99/01100

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 12-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims 12-19 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. [] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Patent claims 7, 12 and 14 relate to the treatment of diseases that have not been sufficiently characterized. "Diseases caused by a disorder in and/or influenced by cyclo-oxygenase-2-inhibition"does not constitute a clear and comprehensive description of diseases. The use of said formulation in the present context must be considered as lacking clarity as defined in PCT Article 6. The lack of clarity is such that it was impossible to carry out a meaningful and complete search. For this reason, the search was limited to the diseases described in claims 8, 15 and 17. The search regarding the general idea underlying the application was carried out within the scope determining the lack clarity.

Fully searched patent claims: 1-6, 8, 15-17
Partially searched patent claims: 7, 9-14, 18-19

The applicant's attention is drawn to the fact that patent claims, or parts of patent claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective whether or not the patent claims are amended following receipt of the International Search Report (PCT Art. 19) or whether or not the applicant files new patent claims during any PCT Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE 99/01100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19506669 A	29-08-1996	NONE	
JP 7233056 A	05-09-1995	NONE	
WO 9726968 A	31-07-1997	AU 2149797 A	20-08-1997
		CA 2244085 A	31-07-1997
		CN 1219127 A	09-06-1999
		CZ 9802356 A	14-04-1999
		DE 19780042 D	28-01-1999
		EP 0876144 A	11-11-1998
		HU 9901639 A	28-09-1999
		JP 9263533 A	07-10-1997
		NO 983217 A	25-09-1998
		PL 328198 A	18-01-1999
WO 9808511 A	05-03-1998	AU 3529897 A	05-03-1998
		AU 3866997 A	19-03-1998
		CA 2213794 A	27-02-1998
		DE 19733690 A	26-03-1998
		EP 0826370 A	04-03-1998
		FI 982689 A	11-12-1998
		WO 9808831 A	05-03-1998
		LT 99016 A	25-10-1999
		LV 12251 A	20-04-1999
		NO 973912 A	02-03-1998
		PL 321796 A	02-03-1998
		SI 9720060 A	30-06-1999
		US 5948800 A	07-09-1999
DE 3638124 A	11-05-1988	JP 1903009 C	08-02-1995
		JP 6025059 B	06-04-1994
		JP 63183528 A	28-07-1988
		KR 9508767 B	08-08-1995
EP 0044971 A	03-02-1982	DE 3027073 A	18-02-1982
		AT 4168 T	15-08-1983
		CA 1177409 A	06-11-1984
		DK 319481 A	18-01-1982
		IE 51996 B	13-05-1987
		JP 1582426 C	11-10-1990
		JP 2006331 B	08-02-1990
		JP 57056427 A	05-04-1982
		US 4352799 A	05-10-1982
		ZA 8104607 A	28-07-1982
EP 0044453 A	27-01-1982	DE 3027075 A	18-02-1982
		AT 7029 T	15-04-1984
		AT 17118 T	15-01-1986
		CA 1168243 A	29-05-1984
		DK 319281 A,B,	18-01-1982
		EP 0098934 A	25-01-1984
		IE 51344 B	10-12-1986
		JP 1611790 C	30-07-1991
		JP 2038591 B	31-08-1990
		JP 57067568 A	24-04-1982
		US 4418069 A	29-11-1983
		ZA 8104606 A	28-07-1982

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE 99/01100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0165534 A	27-12-1985	DE 3422962 A	02-01-1986
		DE 3443468 A	28-05-1986
		AT 41418 T	15-04-1989
		DK 282985 A,B,	23-12-1985
		GR 851465 A	25-11-1985
		IE 58646 B	03-11-1993
		JP 61050963 A	13-03-1986
		US 4618669 A	21-10-1986
EP 0198277 A	22-10-1986	DE 3513070 A	30-10-1986
		DE 3513071 A	23-10-1986
		AT 42742 T	15-05-1989
		DK 167386 A,B,	13-10-1986
		ES 553899 A	16-02-1987
		ES 557248 A	16-05-1987
		GR 860869 A	31-07-1986
		JP 2030690 C	19-03-1996
		JP 7061994 B	05-07-1995
		JP 61275264 A	05-12-1986
		PT 82374 A,B	01-05-1986
		US 4873350 A	10-10-1989
DE 3027074 A	18-02-1982	NONE	
JP 1131113 A	24-05-1989	JP 1873820 C	26-09-1994
		JP 5088684 B	24-12-1993
		KR 9614872 B	21-10-1996
JP 1131114 A	24-05-1989	JP 2710633 B	10-02-1998
		KR 9701702 B	14-02-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/01100

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/165 A61K31/41 A61K38/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 195 06 669 A (NATTERMANN A & CIE) 29. August 1996 (1996-08-29) das ganze Dokument ---	1-4,6-19
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US TANAKA, JUNJI ET AL: "Preparation of organoselenium compounds and lipoxygenase inhibitors containing them" retrieved from STN Database accession no. 124:21817 CA XP002122515 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung & JP 07 233056 A (DAIICHI SEIYAKU CO, JAPAN) 5. September 1995 (1995-09-05) --- -/--	1-4,6-19

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. November 1999	10/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Hoff, P

2

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ternationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/01100

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 26968 A (NATTERMANN A & CIE ;AKASHI AKIRA (JP); UCHIDA YOSHIYUKI (JP)) 31. Juli 1997 (1997-07-31) das ganze Dokument	1-3,5, 7-19
X	WO 98 08511 A (NATTERMANN A & CIE) 5. März 1998 (1998-03-05) das ganze Dokument	1,5,7-19
X	DE 36 38 124 A (NATTERMANN A & CIE) 11. Mai 1988 (1988-05-11) das ganze Dokument	1,5,7-19
X	EP 0 044 971 A (NATTERMANN A & CIE) 3. Februar 1982 (1982-02-03) das ganze Dokument	1,5,7-19
X	EP 0 044 453 A (NATTERMANN A & CIE) 27. Januar 1982 (1982-01-27) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 4, Zeile 8 -Seite 5, Zeile 14; Ansprüche; Beispiele	1,5,7-19
X	EP 0 165 534 A (NATTERMANN A & CIE) 27. Dezember 1985 (1985-12-27) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 26 -Seite 2, Zeile 1; Ansprüche; Beispiele	1-3,7-19
X	EP 0 198 277 A (NATTERMANN A & CIE) 22. Oktober 1986 (1986-10-22) Zusammenfassung Seite 3, Spalte 1, Zeile 1 -Spalte 2, Zeile 5; Ansprüche; Beispiele	1,7-19
X	DE 30 27 074 A (NATTERMANN A & CIE) 18. Februar 1982 (1982-02-18) das ganze Dokument	1,7-19
X	TANAKA, MASAMI ET AL: "Lipid alterations in spontaneously hyperlipidemic rats (HLR): effect of ebselen on plasma cholesterol, triglycerides and lipoproteins" SEI MARIANNA IKA DAIGAKU ZASSHI (1994), 22(3), 261-8 ,1994, XP002122514 das ganze Dokument	1,5,7-19

-/--

2

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198927 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1989-195131 XP002122516 & JP 01 131113 A (DAIICHI SEIYAKU CO), 24. Mai 1989 (1989-05-24) Zusammenfassung	1,5,7-19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198927 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1989-195132 XP002122517 & JP 01 131114 A (DAIICHI SEIYAKU CO), 24. Mai 1989 (1989-05-24) Zusammenfassung	1,5,7-19
X	SHITASHIGE, MIKI ET AL: "Ebselen and sodium selenite, mimics of glutathione peroxidase, inhibit prostaglandin endoperoxide H synthase-2, but not prostaglandin endoperoxide H synthase-1." JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1997) VOL. 73, NO. SUPPL. 1, PP. 51P. MEETING INFO.: 70TH ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE PHARMACOLOGICAL SOCIETY CHIBA, JAPAN MARCH 22-25, 1997 , XP000852830	1,5
A	das ganze Dokument	7-19
X	SHITASHIGE M ET AL: "Different substrate utilization between prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2 in NIH3T3 fibroblasts." BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, (1998 JAN 5) 1389 (1) 57-66. , XP000852811	1,5
A	Zusammenfassung Seite 63, rechte Spalte; Abbildung 6	7-19
A	PRATTA, M. A. ET AL: "Effect of ebselen on IL-1-induced alterations in cartilage metabolism" INFLAMMATION RES. (1998), 47(3), 115-121 , 1998, XP000085928 Seite 119, linke Spalte, Absatz 2; Tabelle 1	1-19

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ernationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/01100

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	KUHL P ET AL: "EBSELEN REDUCES THE FORMATION OF LTB IN HUMAN AND PORCINE LEUKOCYTES BY ISOMERISATION TO ITS 5S,12R-6-TRANS-ISOMER" PROSTAGLANDINS,US,BUTTERWORTH, STONEHAM, MA, Bd. 31, Nr. 6, Seite 1029-1048 XP000654397 ISSN: 0090-6980 das ganze Dokument -----	1-19

2

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/01100

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr. 12-19
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Anspruchche 12-19 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [X] Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. [] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 7,12,14 beziehen sich auf die Behandlung von Erkrankungen die nicht ausreichend charakterisiert sind. "Erkrankungen, deren Ursache in einer Störung und/oder Beeinflüssung der Cyclooxygenase-2- Inhibierung liegt" ist keine eindeutige und umfassende Beschreibung von Erkrankungen. Die Verwendung dieses Ausdrucks muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die in Ansprüchen 8,15,17 beschriebenen Erkrankung limitiert. Die Recherche bezüglich der allgemeinen Idee die der Anmeldung unterliegt wurde im Rahmen, den die mangelnde Klarheit festlegt, durchgeführt.

Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-6,8,15-17
Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 7,9-14,18-19

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ernationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/01100

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
DE 19506669	A	29-08-1996	KEINE			
JP 7233056	A	05-09-1995	KEINE			
WO 9726968	A	31-07-1997	AU	2149797	A	20-08-1997
			CA	2244085	A	31-07-1997
			CN	1219127	A	09-06-1999
			CZ	9802356	A	14-04-1999
			DE	19780042	D	28-01-1999
			EP	0876144	A	11-11-1998
			HU	9901639	A	28-09-1999
			JP	9263533	A	07-10-1997
			NO	983217	A	25-09-1998
			PL	328198	A	18-01-1999
WO 9808511	A	05-03-1998	AU	3529897	A	05-03-1998
			AU	3866997	A	19-03-1998
			CA	2213794	A	27-02-1998
			DE	19733690	A	26-03-1998
			EP	0826370	A	04-03-1998
			FI	982689	A	11-12-1998
			WO	9808831	A	05-03-1998
			LT	99016	A	25-10-1999
			LV	12251	A	20-04-1999
			NO	973912	A	02-03-1998
			PL	321796	A	02-03-1998
			SI	9720060	A	30-06-1999
			US	5948800	A	07-09-1999
DE 3638124	A	11-05-1988	JP	1903009	C	08-02-1995
			JP	6025059	B	06-04-1994
			JP	63183528	A	28-07-1988
			KR	9508767	B	08-08-1995
EP 0044971	A	03-02-1982	DE	3027073	A	18-02-1982
			AT	4168	T	15-08-1983
			CA	1177409	A	06-11-1984
			DK	319481	A	18-01-1982
			IE	51996	B	13-05-1987
			JP	1582426	C	11-10-1990
			JP	2006331	B	08-02-1990
			JP	57056427	A	05-04-1982
			US	4352799	A	05-10-1982
			ZA	8104607	A	28-07-1982
EP 0044453	A	27-01-1982	DE	3027075	A	18-02-1982
			AT	7029	T	15-04-1984
			AT	17118	T	15-01-1986
			CA	1168243	A	29-05-1984
			DK	319281	A,B,	18-01-1982
			EP	0098934	A	25-01-1984
			IE	51344	B	10-12-1986
			JP	1611790	C	30-07-1991
			JP	2038591	B	31-08-1990
			JP	57067568	A	24-04-1982
			US	4418069	A	29-11-1983
			ZA	8104606	A	28-07-1982

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ırnationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/01100

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0165534 A	27-12-1985	DE 3422962 A	02-01-1986
		DE 3443468 A	28-05-1986
		AT 41418 T	15-04-1989
		DK 282985 A,B,	23-12-1985
		GR 851465 A	25-11-1985
		IE 58646 B	03-11-1993
		JP 61050963 A	13-03-1986
		US 4618669 A	21-10-1986
EP 0198277 A	22-10-1986	DE 3513070 A	30-10-1986
		DE 3513071 A	23-10-1986
		AT 42742 T	15-05-1989
		DK 167386 A,B,	13-10-1986
		ES 553899 A	16-02-1987
		ES 557248 A	16-05-1987
		GR 860869 A	31-07-1986
		JP 2030690 C	19-03-1996
		JP 7061994 B	05-07-1995
		JP 61275264 A	05-12-1986
		PT 82374 A,B	01-05-1986
		US 4873350 A	10-10-1989
DE 3027074 A	18-02-1982	KEINE	
JP 1131113 A	24-05-1989	JP 1873820 C	26-09-1994
		JP 5088684 B	24-12-1993
		KR 9614872 B	21-10-1996
JP 1131114 A	24-05-1989	JP 2710633 B	10-02-1998
		KR 9701702 B	14-02-1997